

ANNÉE 1941

N°

293

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{me} Edith GUYOT-RONEZ

Née le 12 Septembre 1909, à Paris

LES ENSEIGNEMENTS

DE

LA MALARIATHÉRAPIE DANS L'ÉTUDE DU PALUDISME ANOPHÉLIEN

Président de Thèse : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1941

ANNÉE 1941

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
M^{me} Edith GUYOT-RONEZ

Née le 12 Septembre 1909, à Paris

LES ENSEIGNEMENTS
DE
LA MALARIATHÉRAPIE DANS L'ÉTUDE
DU PALUDISME ANOPHÉLIEN

Président de Thèse : M. TANON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOI
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER
	RATHERY.
	LEREBoullet
	NOBECOURT.
	LAIGNEL-LAVASTOLLE
Hygiène et clinique de la première enfance	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies mentales et des ma-	LEMIERRE
ladies de l'encéphale.....	CUNEO
Clinique des maladies cutanées et syphi-	GOSSET
litiques	GREGOIRE
Clinique des maladies du système nerveux	LENCRMANI.
Clinique des maladies infectieuses.....	VELTER.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
	COUVELAIRE
Clinique ophtalmologique.....	JEANNIN.
Clinique urologique	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique d'accouchements.....	OMBREDANNE
Clinique gynécologique.....	HARVIER.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	LEMAITRE.
pédie	PIERRE DUVAL
Clinique thérapeutique médicale.....	M. VILLARET.
Clinique oto-rhino-laryncologique.....	FROISIER.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	MATHIEU.
Clinique propédeutique.....	LAUBRY.
Clinique de la Tuberculose.....	CLOVIS VINCENT
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	N...
dulte	HAZARD.
Clinique cardiologique	MULON.
Clinique de neuro-chirurgie	OLIVIER.
Assistance Médico-Sociale.....	SANNIE.
	VERNE.
Professeurs sans chaire.....	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

logie chirurgicale.. AMELINE.
logie médicale..... BARIETY.
logie médicale BERNARD ETIENNE.
logie..... BESANÇON JUSTIN.
riologie..... BONNET.
ie BOULANGER.
logie médicale..... BOULIN.
logie médicale..... BROUET.
logie BULLIARD.
logie médicale..... CACHERA.
mie CORDIER.
logie médicale COSTE.
gie COUVELAIRE.
mie pathologique DELARUE.
logie médicale DELAY.
que DEGREZ H.
eine légale DESOILLE.
trique DIGONNET.
que DOGNON.
logie chirurgicale FEVRE.
logie chirurgicale.. FUNCK-BRENTANO
itologie GALLIARD.
logie médicale..... GARCIN.
omie pathologique . MILLE GAUTHIER-VILLARS
logie médicale..... DE GENNES.

MM.

Histologie GIROUD.
Pathologie médicale..... HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie . HALPHEN.
Hygiène JOANNON.
Obstétrique LACOMME.
Obstétrique LANTUEJOUL.
Parasitologie LAVIER.
Pathologie médicale LELONG.
Pathologie expérimentale LEMAIRE.
Pathologie médicale ... LENEGRE.
Pharmacologie Mlle J. LEVY.
Pathologie médicale MARCHAL.
Pathologie chirurgicale MENEGAUX.
Pathologie médicale ... MOLLARET.
Pathologie médicale ... MOUQUIN.
Pathologie chirurgicale . PATEL.
Pathologie chirurgicale . PETIT-DUTAILLIS.
Ophtalmologie RENARD.
Physiologie RICHEL.
Pathologie chirurgicale . SENEQUE.
Pathologie chirurgicale . SICARD.
Pathologie médicale SOULIE.
Obstétrique SUREAU.
Pathologie médicale TURPIN.
Pathologie chirurgicale . WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

logie chirurgicale.. ALGLAVE.
macologie BUSQUET.
logie CHAILLEY-BERT
étrique GUÉNIOT.
logie chirurgicale.. HEITZ-BOYER.

MM.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
Obstétrique LE LORIER.
Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
Médecine légale..... PIEDELIEVRE.
Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE.
BRULÉ.
CATHALA.
HABROL.
CHEVALIER.
DONZELOT.
DUVOIR.
GASTINEL.
LAROCHÉ G.
LIAN.
MOREAU.
SEZARY.

Clinique
médicale.

MM.
BASSET.
BROCC.
CADENAT.
FEY.
GATELLIER.
de GAUDART
d'ALLAINES
LEVEUF.
MOULONGUET
MOURE.
QUENU.

Clinique
chirurgicale.

MM.

SCALLE
METZGER.
PORTES
VIGNES

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

Education physique.....
Radiologie clinique.....
Stomatologie

Puériculture

MM.

CHAILLEY-BERT, agrég.
LEDOUX-LEBARD.
RUPPE.
WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA TANTE

MADAME LÉON CHENU

A FRANÇOISE CALDERON

A MES AMIS

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE

MONSIEUR LÉON CHENU

*En pieux hommage de re-
connaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive
à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale
et à l'Institut Supérieur d'Hygiène
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu accepter
la présidence de cette thèse,
l'hommage de notre respec-
tueuse admiration, et de notre
reconnaissance.*

AU DOCTEUR PAUL ABELY

Médecin des Hôpitaux psychiâtriques

Cette thèse a été faite dans son service et s'appuie largement sur ses travaux personnels. Qu'il trouve ici le vif hommage de notre reconnaissance pour le bienveillant intérêt qu'il nous a témoigné.

A MES MAITRES

A L'ECOLE ET DANS LES HÔPITAUX DE REIMS

A LA FACULTÉ ET DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

C'est en 1918 que WAGNER JAUREGG de Vienne eut l'idée d'inoculer le plasmodium vivax à des malades atteints de syphilis nerveuse. Ce fut le début de la malariathérapie. Cette méthode, actuellement bien mise au point, se montre réellement efficace. Elle est entrée dans la pratique courante et constitue le traitement le plus récent et le plus actif de la paralysie générale en particulier.

Elle consiste à inoculer au patient avec le sang d'un autre patient le seul parasite exclusivement employé dès le début, celui de la fièvre tierce bénigne, la réaction adéquate ayant été éprouvée par une série de passages. Comme on l'a déjà signalé et comme nous le dirons par la suite, cette malaria expérimentale est très franchement maniable, très sensible à la quinine.

Mais à côté des résultats immédiats obtenus sur l'évolution de la syphilis nerveuse, cette malariathérapie se comporte aussi comme une véritable étude expérimentale du paludisme et permet de faire des constatations intéressantes.

C'est à ce titre que nous désirons vous présenter ce travail.

Déjà en 1938, dans la revue de Médecine et d'Hygiène tropicales, MM. DESNOS et P. ABELY traitant du syndrome rénal d'origine paludéenne écrivaient les phrases suivantes :

« Nous souhaitons que les Médecins Coloniaux s'intéressent davantage à ce paludisme expérimental.
« Nous pensons qu'ils trouveraient là un précieux
« contrôle de diverses données se rapportant au
« paludisme. En particulier, ils pourraient étudier
« les phénomènes d'immunité après une première
« atteinte, constater les variations individuelles vis-
« à-vis de la quinine préventive, surveiller l'élimi-
« nation de la quinine thérapeutique, qui est assez
« variable pour chaque sujet, étudier le retentis-
« sement de l'infection sur l'état général. Nous avons
« remarqué les réveils souvent très graves d'une
« tuberculose latente, ancienne et cliniquement consi-
« dérée comme guérie. Nous avons pu aussi cons-
« tater presque toujours, une réaction rénale, par-
« fois insignifiante, mais jamais absente, devenant
« très importante sur un état rénal pathologique
« préexistant ».

A notre connaissance, cet appel semble avoir eu peu d'écho. Cependant l'idée était déjà venue à l'esprit de plusieurs praticiens qui pratiquent cette méthode de traitement. C'est ainsi que P. MOLLARET publiait en 1933 à la Société de biologie deux articles intéressants sur le paludisme thérapeutique dont un

traitant du phénomène d'extinction spontanée des accès.

Dans le même sens et dans la même année à la Société de Pathologie exotique sous la rubrique du « Paludisme expérimental » MM. CIUCA-BALLIF et VIERU parlaient de l'infection paludéenne intentionnellement provoquée chez l'homme par l'inoculation de sang virulent de tierce bénigne, de fièvre quarte et de Laveriana.

Nous voudrions, à notre tour, montrer par une contribution nouvelle, combien il apparaît que la pratique de la malariathérapie pourrait être utile et riche en données cliniques à ceux qui s'intéressent à la question du paludisme en général.

Vis-à-vis d'une infection qui demeure toujours grave et menaçante même dans ses formes d'apparence bénigne, qui est un obstacle permanent à la colonisation de régions aux richesses innombrables, nous pensons que toutes les occasions susceptibles d'enrichir nos connaissances sur ce fléau et peut-être de lui apporter des remèdes, sont à considérer, avec leurs conséquences possibles.

Nous ne sommes pas des spécialistes de la médecine exotique. Notre défaut de compétence suffisante en la matière nous fait seulement aborder des problèmes simples, limités, aptes à être traités au seul point de vue de la médecine générale et les quelques hypothèses que nous en déduisons ne seront exprimées qu'avec toute la prudence nécessaire.

Si l'on relit les travaux publiés sur le paludisme expérimental on ne peut s'empêcher de constater que la seule étude expérimentale humaine est représentée par la maláriathérapie.

CHAPITRE PREMIER

**Les contre-indications de la Malariathérapie
parallèlement à la gravité et au danger de
l'infection paludéenne chez les sujets porteurs
de tares particulières.**

CONSIDÉRATIONS PRATIQUES

Nous avons eu l'occasion de traiter ou de voir traiter par la malariathérapie un nombre considérable de malades et, d'une façon générale, nous avons été frappés de l'innocuité habituelle de cette méthode.

Les malades souvent fatigués, amaigris, quelquefois agités, supportent parfaitement les huit ou dix accès obligatoires sans le moindre incident fâcheux. A peine note-t-on quelquefois un léger subictère qui disparaît très vite avec quelques extraits hépatiques.

Après l'arrêt des accès fébriles par l'administration

de quinine (1 gr. 50 de quinine pendant quatre jours, deux fois à huit jours d'intervalle), on n'assiste jamais à un retour lointain des poussées hyperthermiques.

Cependant, il nous est arrivé quelquefois de constater que, dans des conditions pathologiques identiques, le sujet inoculé présentait bientôt des complications graves souvent mortelles.

L'observation nous a permis de fixer peu à peu les contre-indications de la malariathérapie, et par voie de conséquence de faire disparaître presque complètement les accidents à redouter.

Ces complications semblent apparaître à un moment déterminé de la période des accès fébriles et nous avons cru pouvoir les diviser en trois groupes.

A. — LES COMPLICATIONS PRÉCOCES

Après une période d'incubation qui varie en général de six à quinze jours apparaissent les premiers accès. C'est à ce moment là que surviennent habituellement les accidents précoces qui sont des accidents rénaux.

Chez la plupart des impaludés, le taux d'urée sanguine après le 3^e accès, augmente très sensiblement pour revenir d'ailleurs à un taux normal dès l'administration de la quinine.

Cette élévation se situe chez les sujets normaux entre 0,05 à 0,30 d'écart.

En revanche, chez les malades à fragilité rénale, cette *augmentation de l'urée* s'élève vite et atteint bientôt un taux menaçant. Dans les cas graves apparaît le *coma urémique* ou l'*œdème aigu du poumon*. Cela presque toujours entre le 2^e et le 4^e accès fébrile. Chez de tels sujets le temps d'incubation avait déjà été anormalement court.

Les quelques accidents, dont trois mortels, que nous avons pu noter, se produisaient toujours chez les individus ayant un passé rénal, souvent discret : scarlatine dans les antécédents, autrefois petite albuminurie transitoire, symptomatologie souvent si légère que la famille n'avait pas jugé utile de la signaler.

Citons, par exemple, le cas du malade L..., 40 ans : à son entrée, traces légères d'albumine indosable dans les urines. Urée sanguine 0,30. L'état général, hépatique et cardiaque est satisfaisant et l'on décide l'impaludation.

Premier accès sept jours après l'inoculation. Au deuxième accès on note une somnolence accentuée, le contrôle de l'urée sanguine donne alors 1 gr. 30, soit une augmentation de 1 gr. en 10 jours. Le malade entre rapidement dans le coma et meurt quarante huit heures après malgré tous les soins appropriés.

A la suite de deux autres accidents identiques que rien ne laissait prévoir, nous contrôlons tous les quatre jours le taux d'urée sanguine de nos impaludés. Dès que ce taux s'avère menaçant dans son ascension nous administrons la quinine, nous mettons le malade au régime lacté et au sulfarène.

On a pu prévenir ainsi au dernier moment des complications imminentes.

En règle générale nous n'impaludons jamais un sujet qui a plus de 0,30 d'urée dans le sang et qui montre dans ses urines des quantités même infinitésimales d'albumine.

Nous avons rencontré aussi des cas beaucoup moins graves de *néphrite hémorragique*. Ces cas sont exactement semblables à ceux qu'on a signalés dans le paludisme direct d'origine anophélienne. Ces incidents peuvent s'expliquer par certaines modifications humorales dues à l'infection, par des décharges toxiques et par le surmenage rénal occasionnel.

Un fait important est que la quinine n'est jamais contre-indiquée et qu'au contraire, elle agit favorablement aussi bien sur l'infection paludéenne propre que sur ses réactions rénales.

L'apparition de ces accidents rénaux au cours du paludisme thérapeutique vient confirmer et compléter ce qu'on avait écrit à ce sujet sur le paludisme en général, et apporte un contrôle expérimental à ce qu'avaient déjà signalé d'autres auteurs.

C'est ainsi que dans les comptes rendus du II^e Congrès international du paludisme qui se tint à Alger en 1930, la publication de MM. BENHAMOU et A. LEVI-VALENSI sur l'azotémie dans le paludisme, montre combien la fréquence de cette azotémie est grande et mérite d'être systématiquement recherchée chez les paludéens. (30 % de mortalité dans les azotémies supérieures à un gramme). Ils pensent que le

rein ne joue pas dans cette pathogénie un rôle important et qu'il y a lieu de faire intervenir des facteurs multiples dans la déficience du tissu réticulo-endothélial, bloqué par le pigment malarique.

On remarque aussi le travail de Rodolphe d'ENGEL sur la néphrite dans le paludisme.

Dans cette importante étude, nous avons le plaisir de remarquer que certaines de ses conclusions, obtenues après de minutieuses et nombreuses observations, coïncident exactement avec les nôtres, en particulier à propos de l'action de la quinine.

Il écrit en effet : « les cas de néphrite hémorragique « aiguë que l'on constate plus fréquemment, sur-
« viennent seulement après les infections par le
« plasmodium præcox et apparaissent peu de temps
« après les débuts de la malaria. Dans ces cas, la
« quinine exerce une action non seulement sur la
« malaria, mais aussi sur la néphrite. La diurèse
« commence aux premiers sans fièvre, tous les symp-
« tômes régressent rapidement et les malades gué-
« rissent en peu de temps ».

K. E. SURGER présente à ce même congrès les réactions rénales et néphrites malariques observées aux Indes orientales Néerlandaises, allant de l'albuminurie légère et transitoire aux néphrites graves ; lui aussi ajoute : « ces cas réagissent bien en général au traitement par la quinine ».

En mars 1933, à la Société de Médecine et d'Hygiène tropicales, MM. DESNOS et P. ABELY décrivent un syndrome rénal d'origine paludéenne.

En novembre 1933, à la Société de Médecine de Marseille, MM. HECKENROTH et ALLIEZ signalent un cas « d'hyperazotémie extrême au cours d'un paludisme récent ».

On pourrait ainsi citer de nombreuses autres publications à ce sujet.

Mais pour nous, il est intéressant de constater que l'étude du paludisme thérapeutique confirme toutes ces conclusions.

Que chez presque tous nos impaludés, infectés de sang à sang, par une souche qui se transmet ainsi depuis de nombreuses années, qui est bénigne et très facilement maniable, on retrouve cette réaction rénale précoce à l'infection, très probablement due au blocage transitoire par le pigment malarique.

Ainsi chez tout paludéen le contrôle fréquent du fonctionnement rénal doit être obligatoire et suivre parallèlement le traitement.

Il ne faut pas impaluder dans un but thérapeutique un sujet dont le taux d'urée sanguine est un peu supérieur à la normale, qui a des traces d'albumine dans les urines et même qui a un passé rénal quelconque actuellement non contrôlable.

Cette constatation précise aussi que tout individu, militaire ou civil susceptible de partir dans des régions infectées doit être soumis, au préalable, à un examen rénal minutieux.

Elle montre enfin que le régime alimentaire colonial impose des précautions particulières et qu'en particulier l'abus des boissons alcooliques ou des

substances auxquelles le rein est particulièrement sensible, exposent l'intéressé à des complications importantes et diminuent son pouvoir de résistance vis-à-vis de l'infection palustre.

La quinine n'est jamais contre-indiquée, elle se montre au contraire en général efficace.

B. — LES COMPLICATIONS QUI APPARAISSENT
AU MILIEU DU TRAITEMENT APRÈS LE 4^e OU 5^e ACCÈS
LES COMPLICATIONS : CARDIAQUES —
VASCULAIRES — HÉPATIQUES

I. — D'après nous, les hypotendus (comme le sont en général les paralytiques généraux) supportent très bien la malariathérapie. Il n'en est pas de même des hypertendus.

Comme l'ont indiqué certains auteurs, en particulier MM. BENHAMOU et ASSAN (la tension artérielle au cours du paludisme, Congrès pour l'avancement des Sciences — Alger 1930) et MM. P. MAURIAC et BROUSTET, (effondrement de la pression artérielle chez un grand hypertendu atteint d'accès palustres, Société de Médecine de Bordeaux — 1934), en général, la tension artérielle baisse sensiblement au cours des périodes fébriles, beaucoup plus fortement d'ailleurs chez les hypertendus que chez les hypotendus.

Mais alors que chez ces derniers, il est facile de soutenir la fatigue du cœur par des tonicardiaques

légers : spartéine ou huile camphrée, chez les premiers au contraire, le cœur déjà surmené, se fatigue rapidement, surtout chez ceux dont la tension différentielle est très diminuée. On assiste alors, à de véritables défaillances, à des asystolies transitoires et en général il faut arrêter rapidement les accès.

La tension maxima provisoirement abaissée remonte rapidement à son niveau supérieur habituel dès que la quinine a produit son effet. Très souvent par la suite, ces sujets ainsi traités sont exposés à de brusques accès apoplectiformes, fréquents d'ailleurs en général dans la paralysie générale, mais plus fréquents encore chez eux.

En conséquence nous avons renoncé à impaluder tout sujet dont la maxima dépasse 20.

II. — La réaction des cardiopathes vrais, vis-à-vis de l'infection malarique thérapeutique, est différente et beaucoup plus importante.

Elle varie selon le siège même de la lésion. Nous avons été frappés de la résistance habituelle des lésions aortiques et en particulier des aortites, fréquentes chez ces spécifiques, vis-à-vis de la malaria-thérapie.

Nous avons pu impaluder ainsi sans aucun dommage des sujets porteurs d'aortite et dont l'âge se situait autour de la soixantaine.

Il n'en fut pas de même des lésions mitrales. Celles-ci réagissent vite et très gravement aux accès palustres.

Nous pouvons citer le cas, à côté de deux autres, d'un sujet âgé de trente ans, robuste, porteur d'un rétrécissement mitral ancien et bien compensé que nous avons impaludé.

Il supporta très bien les deux premiers accès. Au troisième il se montre abattu et fatigué. Quelques toniques cardiaques légers semblent le remonter. Mais au quatrième accès, il manifeste des signes très nets de défaillances cardiaques et quoique nous administrions aussitôt la quinine, le myocarde fléchit de plus en plus et le malade meurt dans une brusque syncope.

Dans deux autres cas voisins la quinine se montre sans effet. Chaque fois nous assistâmes à une brusque défaillance du myocarde.

Ces cas rappellent les observations de MM. BENHAMOU, MARCHIONI, ASSAN et SURMELY à propos du cœur des paludéens.

Ils décrivent à la lueur de documents électrocardiographiques « ce cœur globuleux qui semble rentrer dans le cadre des myocardies, non dans celui des myocardites ».

Ici encore le paludisme thérapeutique se conduit comme le paludisme anophélien.

La conclusion pratique est qu'il ne faut pas impaluder les sujets porteurs de cardiopathies, même bien compensées, sous la réserve prudente que les aortiques supportent mieux ce traitement.

Comme conclusion corollaire, il y a lieu d'interdire le séjour colonial à tout sujet atteint de lésions cardiaques, valvulaires en particulier.

III. — Les complications hépatiques dans la malariathérapie sont fréquentes mais en général moins graves.

Chez un sujet nous avons constaté le réveil d'une lithiase biliaire dès le cinquième accès. Huit ans auparavant, il avait eu une crise de colique hépatique.

Ces symptômes lithiasiques furent d'ailleurs de courte durée et ne réapparurent pas par la suite.

De tels incidents ont été signalés dans le paludisme. Sous le titre « Paludisme et lithiase biliaire » M. TAMELET note ces complications dans une proportion de huit à neuf pour cent. Il en voit l'origine dans l'association de multiples facteurs pathologiques : hémolyse et hémoglobinurie considérables provoquées par chaque accès palustre, engorgement hépatique consécutif, stase biliaire, formation des calculs pigmentaires et hypercholestérinémie par insuffisance cholagénique du foie. Cette explication fait comprendre les apparitions si fréquentes des ictères au cours de la malariathérapie, ictères d'ailleurs bénins qui cèdent en quelques jours aux simples extraits hépatiques.

Le foie des alcooliques est très sensible à la malariathérapie. Chez un de nos malades, l'impaludation a révélé une cirrhose jusque-là méconnue, a provoqué l'apparition d'un flot ascitique immédiatement renouvelé après chaque ponction et qui entraîna peu à peu la cachexie terminale. Il s'agissait d'un alcoolique invétéré, qui avait un foie petit, non douloureux,

sans circulation collatérale évidente au moment de la mise en traitement. Peut-être y-a-t-il eu une simple coïncidence entre la malaria thérapeutique et la cirrhose qui évoluait déjà ? Néanmoins, ce cas est à rapprocher de ceux publiés par MM. MATTEI, DUMON et LAVAL à la Société Médicale des Bouches-du-Rhône en 1938 et appelé par eux « cirrhoses éthilico-palustres ».

Les auteurs se demandent si le paludisme n'est pas à retenir comme agent favorisant des processus d'endothéliite capillaire.

Dans ce chapitre se confirme une fois de plus, le parallélisme d'action, parallélisme d'ailleurs prévisible entre l'action du paludisme thérapeutique et du paludisme direct.

C. — LES COMPLICATIONS TARDIVES DE LA MALARIATHÉRAPIE

Ce sont celles qui apparaissent au cours des derniers accès, qui persistent habituellement et continuent à évoluer après l'administration de la quinine.

I. — Les plus importantes parmi elles sont les complications tuberculeuses.

Elles sont si frappantes que nous considérons qu'elles dominent nettement la question et représentent la contre-indication majeure à l'impaludation thérapeutique.

Les sujets, qui dans leur état actuel ne présentent

aucune lésion évolutive, qui montrent au contraire une situation physique florissante, mais qui dans le passé ont présenté une lésion tuberculeuse même légère et souvent transitoire, sont éminemment sensibles à l'action du paludisme. Dans presque tous les cas il réveille leurs lésions et provoque une poussée évolutive grave et rapide.

On s'aperçoit tout d'abord que le sujet supporte mal ses accès fébriles, qu'il maigrit assez rapidement. Puis, vers les derniers accès, la température ne retombe pas franchement comme précédemment.

Elle se stabilise dans le voisinage de 38°.

Lorsqu'on veut couper, enfin, l'infection malarique provoquée, par la quinine, on s'aperçoit que l'hyperthermie persiste. Elle a perdu son caractère cyclique; elle devient capricieuse, irrégulière, cachectique. Des symptômes pulmonaires ou viscéraux apparaissent; quelquefois on assiste à un véritable tableau de typho-bacillose. En général l'évolution est très rapide, a mort survenant en quelques semaines ou en quelques mois.

Devant la persistance de la fièvre on pourrait penser à une résistance anormale du plasmodium vis-à-vis de la quinine. En fait il n'en est rien. L'examen répété du sang montre que comme chez tous les autres sujets le paludisme est bien arrêté. L'autopsie confirme d'ailleurs cette opinion.

Il s'agit bien d'un coup de fouet donné par la malaria au terrain tuberculeux.

Nous pourrions en citer de nombreux cas et de

tous les âges, réveils de tuberculose pulmonaire aussi bien que de tuberculose viscérale variée.

Nous considérons que c'est là la contre-indication maxima à la malariathérapie et qu'il vaut mieux confier au seul traitement chimique les malades qui ont un passé pulmonaire même présentement arrêté. Comme corollaire il nous paraît également indiqué de faire soumettre à un examen pulmonaire et radiographique minutieux tout individu appelé à résider dans les régions palustres.

Ici, nous avons été surpris de ne rencontrer que peu de travaux ou de publications signalant les rapports du paludisme et de la tuberculose.

Signalons cependant l'observation que publia en 1938 à la Société d'études scientifiques sur la tuberculose M. LOUBEYRE sous le titre « Erythème noueux chez un tuberculeux pulmonaire paludéen ».

L'auteur étudie à ce sujet les relations qui peuvent exister entre l'érythème noueux, le paludisme et la tuberculose.

Nous croyons que la notion que nous indiquons, en comblant cette lacune, peut avoir une réelle utilité prophylactique.

Nous ne voulons nous hasarder à aucune explication pathogénique. A la faveur d'une fatigue excessive du foie, apparaissent peut-être des troubles du métabolisme du cholestérol, substance dont on a signalé l'importance dans la bacillose.

L'anémie globulaire doit jouer, elle aussi, un rôle important.

II. — Une dernière contre-indication de la malarithérapie est représentée par le diabète sucré.

L'impaludation thérapeutique aggrave toujours la glycosurie préexistante et augmente, en général, le taux de la glycémie.

Nous avons même pu constater au cours des accès, chez des sujets sains, l'apparition d'une glycosurie transitoire.

Un de nos impaludés qui au moment de l'inoculation n'avait que 2 gr. 50 de sucre par vingt-quatre heures, eut au septième accès fébrile un coma diabétique classique.

En général, lorsque la période fébrile est terminée, après l'administration de la quinine, l'aggravation du diabète sucré persiste par la suite.

Ces faits ont été maintes fois signalés, par les médecins qui étudient le paludisme anophélien.

Au Congrès International d'Alger en 1930, M. E. TAMALET traite de la question du paludisme et du diabète sucré.

Il pense que l'infection malarique peut à elle seule et au même titre que d'autres infections créer le diabète : « cela, dit-il, en déterminant des altérations fonctionnelles répétées de la glande hépatique qui est un des organes principaux de la glycorégulation. Il est possible aussi que des facteurs accessoires interviennent, tels par exemple la stase hépatique dont le rôle dans certaines hyperglycémies a été expérimentalement démentie, ou une infection surajoutée portant sur le foie, ou l'atteinte discrète du

pancréas, du système endocrinien ou un relai quelconque de l'appareil glyco-régulateur ».

Telles sont les contre-indications principales rencontrées par nous au cours de la malariathérapie. Parmi celles-ci, les insuffisances rénales, la tuberculose, les lésions mitrales sont les plus importantes, les plus formelles.

Nous n'avons pas observé de complications spléniques. Car la rate n'est pour ainsi dire jamais augmentée de volume dans le paludisme thérapeutique. Il semble qu'elle n'ait pas le temps de réagir au cours des huit ou dix accès seulement que l'on provoque.

Enfin les enfants, indemnes des tares préalablement citées, supportent ce traitement aussi bien sinon mieux que les adultes. Nous avons eu l'occasion d'impaluder plusieurs enfants atteints de syphilis héréditaire, âgés de douze à seize ans. Ils ont parfaitement supporté cette thérapeutique sans aucun incident particulier.

A la fin du premier chapitre, nous pouvons donc conclure que le paludisme expérimental comporte exactement les mêmes complications que celles signalées dans le paludisme directement anophélien.

1) Cette expérimentation humaine a donc heureusement confirmé et contrôlé ce qui était antérieurement connu. Seul, peut-être, le coup de fouet donné

à la tuberculose n'a pas été mis aussi nettement en évidence.

Ces constatations peuvent dicter des mesures prophylactiques, particulières.

2) Il nous semble scientifiquement précieux de retrouver, dans une infection dont on connaît la date précise de début, le temps d'inoculation, qu'on peut très facilement diriger et arrêter, qui est directement humaine, tout l'ensemble clinique décrit dans l'infection due à l'anophèle.

3) Il faut noter aussi le fait curieux que dans un temps très court, en une évolution brève et limitée se produisent, à peu de choses près, les mêmes complications. Il faut retenir, en particulier, les réactions rénales et glycémiques habituellement légères mais toujours précoces.

4) Enfin le fait n'est pas moins remarquable que, en dépit de nombreux passages, la souche ne subit aucune modification qui influe sur la durée ou l'intensité de l'incubation. Elle conserve des accès de même caractère, la même évolution classique, la même bénignité : c'est indéfiniment qu'elle peut servir. En fait, la même souche a pu être utilisée, pendant de nombreuses années pour deux mille malades.

5) On a maintenant maintes fois contrôlé que des souches cultivées par plusieurs passages ne renferment plus de gamètes et que, par conséquent, fait très important, la présence d'anophèle ne présente, même en France, aucune importance au point de vue de la contagion.

Il s'agit là, en somme, d'un domaine expérimental idéal.

Devant les quelques complications précoces que nous avons signalées, certains spécialistes de la question paludéenne affirment que le paludisme expérimental est plus grave, plus brutal dans ses manifestations immédiates, que le paludisme d'origine anophélienne. Cette affirmation est, au contraire, fermement niée par tous ceux qui ont pratiqué la malariathérapie. Personnellement, notre chiffre de mortalité est inférieur à 1,5 %.

CHAPITRE II

La notion d'immunité et de prémunition dans le Paludisme vue au travers de la Malariathérapie

Nous abordons ici avec beaucoup de prudence une question délicate.

I. — En 1933, à la Société de Pathologie exotique, MM. CIUCA, BALLIF et VIERU publiaient le travail suivant : « Contribution à l'étude de l'infection paludéenne, intentionnellement provoquée, par inoculation du sang virulent de tierce bénigne, de fièvre quarte et de Laveriana ». Ils étaient exactement dans le cadre de notre travail et ils concluaient : « Il y a avantage à utiliser pour la malariathérapie, les types de parasites contre lesquels l'organisme s'immunise le plus difficilement, par exemple la fièvre quarte ou la tierce maligne, sous une bonne surveillance médicale. C'est le plasmodium praecox qui donne la maladie expérimentale se rapprochant le plus de la maladie naturelle ».

Les auteurs estiment qu'il n'y a pas d'immunité croisée entre les trois espèces parasites et que, dans un certain nombre de cas, l'immunité apparente est due à une prémunition causée par une infection latente.

Telle est également l'opinion de M. SICAULT qui écrit : « L'immunité dans le paludisme n'est pas une immunité vraie, mais une prémunition liée à la présence du parasite et disparaissant avec lui. Les traitements que nous connaissons ne sont, en aucun cas, des thérapia magna stérilisants. Ils consolident la résistance individuelle et permettent aux enfants vivants dans les zones impaludées de rester à l'abri des épisodes tragiques du paludisme ».

Cette opinion ne nous paraît pas d'une valeur absolue dans la malariathérapie et nous nous permettons de la discuter précisément à la faveur des constatations que nous avons faites à ce sujet en maniant le paludisme humain *expérimental*.

II. — a) Citons un premier fait d'observation qui nous a paru constant :

chez un sujet auparavant malarisé, une deuxième inoculation échouait toujours, si cette nouvelle inoculation était faite avant le délai d'un an et demi à deux ans séparant la première inoculation de la seconde.

C'est à dire que le malade ne pouvait pas être réimpaludé avec succès si l'on ne laissait pas un intervalle de un an et demi ou deux ans (surtout deux ans) entre l'arrêt des accès fébriles de la première

impaludation et la date de la deuxième injection (5 cm³ environ) de sang infecté.

Dans quelques très rares cas, nous avons seulement constaté l'ébauche de quelques poussées fébriles aux environs de 38°, qui avortaient rapidement.

b) *Ajoutons que le sang de ces sujets, non traités par la quinine, était incapable de transmettre l'infection à d'autres individus*, ce qui distingue ces faits des phénomènes d'extinction spontanée.

A cette remarque, nous attachons une grande importance, sinon on pourrait nous objecter, ce que disait M. P. MOLLARET, malariologue averti à la Société de Biologie en 1933, à savoir :

« la possibilité de voir s'éteindre spontanément les
« accès est, en pratique de la malarithérapie, un fait
« de constatation non exceptionnel et que différentes
« théories s'efforcent d'expliquer par des modifications individuelles de l'organisme infecté ».

M. P. MOLLARET a pu obtenir à deux reprises la transmission du phénomène à la totalité des sujets constituant la deuxième génération des malades inoculés, et il concluait :

« Il y a là une constatation d'un grand intérêt doctrinal, obligeant à rechercher le rôle éventuel de facteurs transmissibles et non purement individuels ».

En fait cette publication n'a aucune analogie avec les faits que nous voulons discuter. Nous parlons seulement des sujets ayant eu des accès francs, mais qui ne réagissent plus à la même souche pendant un an et demi à deux ans.

III. — Pour étudier avec précision cette question il faut nous rapporter au très important travail fait à l'Institut Pasteur d'Alger en 1934 par MM. Edm. et Et. SERGENT et CATANEL.

Ce travail porte le titre :

« Un type de maladie à prémunition : le paludisme des passereaux à *Plasmodium relictum* ».

Inoculant à ces oiseaux une même souche de *plasmodium relictum*, les auteurs indiquent que chez ces animaux le paludisme débute par un court accès aigu, auquel succède un stade de longue durée d'infection latente : « quelquefois même l'infection est latente d'emblée et elle n'est décelée que par le résultat de l'inoculation du sang du sujet suspect à un oiseau neuf. Il s'établit ensuite un état d'équilibre et de tolérance réciproque entre l'organisme et le plasmodium. Les accès de rechute sont très rarement graves. Tant que dure l'infection latente, le sujet résiste à toute réinoculation d'un virus fatal aux témoins. Il est prémuni, il est acclimaté. Dès que l'infection latente cesse, le sujet redevient aussi sensible qu'un oiseau neuf à une inoculation virulente. La prémunition commence avant même l'accès aigu, dès la période d'incubation de la maladie ».

La prémunition dure donc depuis l'inoculation jusqu'à la fin de l'infection chronique. Chez les canaris dont la vie ne dépasse pas dix à quinze ans, la plus courte durée de l'infection chronique (donc de prémunition) a été d'un an, la plus longue de cinq ans environ.

On n'a jamais observé de résistance congénitale au paludisme à *plasmodium relictum* chez un canari neuf. L'expérience montre que tout oiseau résistant à une inoculation de *plasmodium relictum* est un oiseau prémuni par une infection naturelle antérieure restée latente. Cette infection latente peut être décelée par le procédé de l'isodiagnostic.

Le sérum de prémuni n'a pas de valeur *préventive*.

La prémunition est spécifique. Les expériences de prémunition croisée permettent de différencier le *plasmodium relictum* des autres *plasmodium* des passereaux.

Les *virus tués* ne vaccinent pas contre le paludisme des oiseaux. Contre ces maladies chroniques on ne vaccine que par prémunition.

Ce fait concorde avec la définition même de la prémunition que des vaccins vivants seuls peuvent procurer. On a obtenu des vaccins prémunisants avec « des virus vieillis, extraits des glandes salivaires de moustiques et avec du virus obtenu du sang d'oiseaux en période d'incubation ».

Ces importantes conclusions sont celles admises pour le paludisme humain.

Les auteurs y traitent aussi de la question si intéressante de la vaccination.

Nous allons tenter de montrer que ces dites conclusions ne cadrent pas exactement avec ce que nous constatons dans le paludisme humain thérapeutique et expérimental.

IV. — Nous croyons utile de rappeler les caractères distinctifs de l'immunité vraie et de la prémunition. Ils sont déjà bien connus, nous nous excusons de les répéter, mais leur valeur dans la discussion que nous allons essayer d'entreprendre, excuse cette répétition.

L'immunité vraie selon MM. SERGENT et CATANEI :
« C'est la résistance qu'un organisme oppose à des microbes agresseurs de même espèce.

Elle survit à la disparition des parasites et *persiste après la guérison*.

Elle peut être conférée par des *vaccins tués* et elle s'accompagne de la formation d'*anticorps*. D'où la possibilité de la sérothérapie. Elle est conférée par des maladies cycliques.

La prémunition est la résistance qu'un organisme atteint d'infection latente oppose à la *surinfection* par des microbes de même espèce. Elle n'empêche pas la réinfection après guérison. Elle empêche seulement la surinfection *au cours* de l'infection (Loi du premier occupant).

Elle cesse à la guérison. Elle ne peut être conférée que par des virus-vaccins *vivants*.

Elle ne forme pas d'anticorps après la guérison. La sérothérapie avec du sérum de guéris est donc impossible ».

Elle est conférée par des infections chroniques. En résumé la prémunition est une tolérance de l'organisme infecté à l'égard du virus infectieux (tolérance se manifestant par un état d'infection latente chronique, qui n'est pas forcément un état morbide).

V. — De ces données on pourrait donc admettre dès maintenant que si le malarisé résiste pendant un certain temps (un an et demi-à deux ans) à une surinfection, c'est-à-dire à l'inoculation du sang d'un autre impaludé, c'est qu'il est encore en *état d'infection latente* c'est-à-dire *non guéri*.

1) Cependant répétons qu'après les huit ou dix accès classiques, on administre aux malades pendant quatre jours et quotidiennement 1 gr. 50 de quinine, administration renouvelée huit jours après dans des conditions identiques et qu'ensuite il est tout à fait exceptionnel de constater de nouvelles poussées thermiques. Cliniquement ce sujet est donc *guéri* de son infection.

Mais d'autres expériences peuvent fortifier cette impression première.

En effet :

2) Si l'on inocule un malade avec le sang d'un autre individu présumé guéri (quinze jours ou un mois, par exemple, après la dernière ingestion de quinine) ce malade ne présente aucune poussée thermique (observation prolongée pendant plus d'un mois), mais si ensuite on injecte à ce même malade non quininisé, du sang d'un sujet qui est en cours de malariathérapie, c'est-à-dire en cours d'accès, les accès classiques apparaissent dans les délais habituels.

On peut donc conclure que le premier donneur était bien « guéri » dans le sens le plus large du mot.

Lui, pas plus que celui qui avait été inoculé par son intermédiaire, ne *peuvent transmettre l'infection*.

La prémunition apparaît donc ici très discutable sinon inexistante. On a le droit de supposer une certaine *immunité*.

3) D'ailleurs nos expériences diffèrent de celles de MM. SERGENT et CATANEL. En effet ceux-ci, chez leurs oiseaux, *laissent évoluer la maladie* puisque quand l'accès aigu a été bien surmonté, l'organisme de l'animal tolère pendant longtemps et sous forme latente la présence du plasmodium.

Nos malades au contraire supportent mal les nombreux accès. Ceux-ci ne sont arrêtés que par une *dose importante de quinine*, sinon la présence du vivax serait de plus en plus mal supportée et le passage à l'état latent sera exceptionnel et tout à fait improbable.

4) Inversement nous avons eu souvent à faire à d'anciens coloniaux paludéens, à des soldats de l'armée d'Orient dont les fiches militaires signalaient d'une façon précise l'infection d'autrefois.

Ces individus séjournaient depuis longtemps dans la métropole et paraissaient guéris. En effet, habituellement, ils réagissaient bien à l'inoculation thérapeutique aussi bien chez des hommes de couleur que chez des blancs. La période d'incubation était quelquefois ou anormalement écourtée, ou plus souvent anormalement prolongée.

Chez tous, en admettant qu'il s'agisse de prému-

nition, cette prémunition dure pendant deux ans après l'ingestion de quinine, deux ans après la guérison apparente sinon probable.

5) Il reste à savoir si pendant ce même temps le sérum de tels sujets réfractaires à une nouvelle infection a une valeur préventive vis-à-vis d'autres sujets.

C'est là une question en cours d'étude et qui a fait l'objet de recherches antérieures.

C'est ainsi que MM. HORN et KAUDERS ont prélevé du sérum de malades chez qui la fièvre s'était arrêtée spontanément après réinoculation. Ils ont étudié son action sur des sujets soumis à la première infection. Ils ont alors constaté que ce sérum arrêtait d'une manière très nette les accès fébriles.

Dans cinq cas la fièvre a disparu complètement sans qu'il soit possible de la faire réapparaître artificiellement. Dans quatre autres cas, il y eut disparition plus ou moins longue de l'hyperthermie qui apparut à nouveau soit spontanément, soit par des moyens provocateurs.

La variété de l'immunité et de la réinfection dépendait beaucoup de la souche employée (Zur neue methode der abgeschwächten malaria behandlung — *Wien Klin Woch*, XLI, 1928).

6) CONCLUSION. — L'opinion que nous présentons donc : à savoir *que dans le paludisme expérimental par la malariathérapie il semble bien qu'on obtienne pendant dix-huit à vingt-quatre mois et plus un état*

d'immunité vraie, a déjà été citée par des auteurs plus compétents que nous en matière de paludisme. Cet avis qualifié nous encourage à soutenir ce point de vue.

Voici ce que disaient, en effet, MM. CIUCA, BALLIF et VIERU au Congrès International du paludisme, Alger, 1930, à propos de l'immunité dans le paludisme expérimental par inoculation de sang virulent. Ils ont procédé sur un groupe de 518 sujets soumis à la malaria-thérapie, aux observations suivantes :

1° Dans les pays à endémie malarique de gravité moyenne (Roumanie) le pourcentage des résultats positifs (accès et fièvre), à la suite d'une première inoculation du sang virulent, est de 53,3 pour 100 pour la tierce bénigne, 6,13 pour 100 pour la fièvre quarte, 80 pour 100 pour la Laveriana.

2° Un pourcentage de 18,6 pour 100 pour la tierce bénigne, de 15 pour 100 pour la fièvre quarte, de 18 pour 100 pour la Laveriana, présente un parasitisme temporaire sans accès.

Plus de 95 pour 100 de ces porteurs de tierce bénigne se débarrassent des parasites spontanément sans aucun traitement. Ce pourcentage est réduit pour la quarte à 30 à 40 pour 100.

3° A la suite d'inoculation répétées de sang virulent de tierce bénigne de *passage*, on est arrivé à conférer une immunité contre la même souche de plasmodium vivax dans 100 pour 100 des cas.

Cette immunité résiste même à une transfusion de 65 à 220 cm³ de sang virulent de la même souche de

plasmodium vivax. 67 pour 100 seulement de ces malades résistent à une inoculation d'épreuve d'une autre souche de plasmodium vivax (paludisme spontané sans passage) et 22 pour 100 de vieux porteurs se débarrassent de leurs parasites.

4° Des inoculations répétées de sang virulent de la fièvre quarte après *traitement* confèrent également une résistance dans plus de 75 pour 100 des cas.

5° Il n'y a pas d'immunité croisée entre les trois types de parasite.

6° A la suite de ces résultats, il est difficile de soutenir encore l'innocuité des parasites.

Ces observations confirment d'autant mieux nos propres constatations, qu'elles ont été faites dans un pays d'endémie palustre où peuvent s'intriquer les phénomènes d'immunité et de prémunition.

Ce qui n'empêche pas les auteurs de prononcer fermement le mot « d'immunité ».

Et, fait encore plus important, ils précisent que cette immunité s'est manifestée non seulement vis-à-vis de la souche habituelle de passage, *mais même à l'égard d'un paludisme spontané sans passage.*

Ils sont arrivés avec la même souche de Plasmodium vivax à une immunité de 100 pour 100.

Avec la fièvre quarte ils sont parvenus à un pourcentage de 75 pour 100.

Ainsi donc, cette immunité, niée à juste titre, semble-t-il, dans le paludisme direct, paraît bien s'installer, au contraire, dans le paludisme expéri-

mental thérapeutique et cela dans une proportion massive pouvant atteindre la totalité des cas.

Il s'agit là de données particulièrement intéressantes, capables d'encourager diverses hypothèses pratiques, en particulier quant à la prophylaxie du paludisme.

CHAPITRE III

De l'hypothèse d'une vaccination et d'une sérothérapie dans le Paludisme inspirée par la Malariathérapie

I. — VACCINATION.

Les faits que nous avons passés en revue dans le précédent chapitre, à savoir, l'existence d'une immunité vraie chez les malades guéris de leur paludisme thérapeutique, et la constatation par divers auteurs, en particulier les frères SERGENT, d'une prémunition durable chez des canaris infectés expérimentalement à l'aide d'une souche donnée de parasites, nous autorisent à penser qu'il est peut-être possible de réaliser en matière de paludisme humain, un procédé de protection biologique.

Cette façon de voir peut paraître audacieuse, mais elle ne nous semble pas irréalisable. Depuis longtemps déjà, nombre d'auteurs, dont les frères Et. et Ed. SERGENT et leurs collaborateurs, ont étudié cette question en se plaçant sur le plan du paludisme des oiseaux.

Partant de données expérimentales bien établies quant à la prémunition dans le paludisme des passe-reaux, les Frères SERGENT ont cherché par quels moyens il leur serait possible de conférer cette prémunition. Ils ont mis en œuvre divers procédés, et ils ont classés ceux-ci en deux catégories suivant les résultats obtenus :

— d'une part, ceux qui n'ont pas été favorables,

— d'autre part, ceux qui, au contraire, se sont montrés très actifs.

Parmi les premiers se trouvent :

1° l'emploi du sérum d'un animal d'espèce différente (souris, cobaye, pigeon, bengali) traité par du virus sanguin.

2° l'utilisation de virus sanguin ou de sporozoïtes modifiés par le chauffage, l'éther, le fluorure de sodium.

Parmi les seconds prennent place :

1° l'emploi du sang prélevé pendant la période d'incubation de la maladie chez l'oiseau, c'est-à-dire vingt-quatre ou quarante-huit heures après l'incubation : quinze succès sur soixante-et-un essais (21 pour 100).

2° l'utilisation de sporozoïtes vieillis. Ce dernier procédé leur a donné, lors d'une première série de recherches en 1910 : sept succès sur vingt-quatre essais, et dans une deuxième série de recherches en 1923 : treize succès sur vingt-cinq essais.

Dans tous les cas heureux, l'oiseau ainsi prémuni,

tout en jouissant d'une excellente santé, résiste magnifiquement aux surinfections.

On peut rapprocher ces faits de ce que l'on observe chez les vieux colons « acclimatés ». Ceux-ci font, au début de leur séjour dans les colonies, une infection relativement légère qu'ils surmontent et qui les prémunit.

On retrouve encore cette notion de self-protection de l'organisme chez les nègres d'Afrique. Il semble qu'il y ait chez eux une résistance plus grande que chez toutes les autres races, vis-à-vis du paludisme. Peut-être faut-il voir là une acquisition héréditaire en rapport avec une infection latente ?

En tous cas si une *prémunition* (tout au moins) semble se constituer naturellement chez l'homme, pourquoi serait-il impossible de la conférer artificiellement ?

Certes, dans le domaine des protozooses, en général si sensibles à la chimiothérapie, on n'a guère fait appel aux procédés de protection biologiques. Mais ce n'est pas une raison suffisante pour rejeter complètement de pareils procédés, si tant est que parfois et même assez souvent la chimiothérapie se montre impuissante.

La médecine vétérinaire nous montre cependant des cas heureux où l'emploi de la vaccination pré-munitive s'est avérée particulièrement efficace ; nous voulons parler des piroplasmoses, et en particulier de la Theilériose bovine.

En se servant comme virus-vaccin d'une souche de

Theileria dispar vieillie au laboratoire, on a pu vacciner favorablement les bovins, en créant chez eux un état de prémunition. Or les piroplasmes sont proches parents des plasmodiums : Ils font partie des sporozoaires, ont un habitat érythrocytaire et une reproduction absolument comparables.

On est donc en droit de se demander si de pareils faits ne pourraient pas s'appliquer à l'homme.

Cependant un tel problème ne doit pas être traité à la légère, et il faut, comme le font si judicieusement remarquer les frères SERGENT, tenir compte de trois choses essentielles :

1° il est indispensable que le sujet prémuni ne puisse constituer un nouveau porteur de germes venant accroître le réservoir de virus, ce qui est contraire à l'intérêt de la collectivité.

2° Il importe que le virus employé soit actif et contamine bien le sujet.

3° Il faut que cette prémunition soit sans danger pour le sujet.

Aucun de ces trois points ne semble, à priori, irréalisable. On a vu en effet qu'au cours de la malariathérapie, la souche employée, au bout d'un certain nombre de passages, ne présente plus de gamétogonie, tout en conservant une schizogonie bien vivace. D'autre part, l'exemple des acclimatés, nous montre que l'on peut, semble-t-il, tolérer fort bien une infection latente.

Par ailleurs, un facteur essentiel, nous paraît devoir jouer un rôle primordial dans l'éventualité

d'une vaccination prémunitive contre le paludisme humain : il s'agit de la pluralité des hémotozoaires de l'homme. Avec notre éminent Maître le professeur BRUMPT, nous en distinguons quatre :

- *PLASMODIUM FALCIPARUM* OU *PRAECOX*
- *PLASMODIUM VIVAX*
- *PLASMODIUM MALARIAE*
- *PLASMODIUM OVALE*

Nous laissons de côté certains parasites de singes inoculables à l'homme en série (*plasmodium knowlesi* et *plasmodium inui*).

De ces quatre plasmodiums bien identifiés, trois surtout ont une importance considérable par leur ubiquité et leur extrême fréquence, ce sont *plasmodium falciparum*, *plasmodium vivax* et *plasmodium malariae*. Quant, au *plasmodium ovale*, sa répartition géographique semble plus restreinte, et il se montre d'ailleurs fort rare.

Ces trois plasmodiums (*falciparum*, *vivax*, *malariae*) sont essentiellement différents aussi bien dans leur morphologie et dans leur évolution, que dans les manifestations morbides qu'ils provoquent.

Aussi ne faut-il pas s'étonner de ce qu'il n'existe entre eux aucune immunité croisée, quoique on ait pu voir, quelquefois, une atteinte antérieure due à une espèce, protéger dans une certaine mesure contre une autre.

Dans l'hypothèse d'une vaccination antipaludique, il importe avant tout de tenir compte de l'individualité de chacun de ces plasmodiums.

Voici dans quel sens, il y aurait lieu, d'après nous, d'orienter les recherches.

Partir d'abord de souches bien établies de chacun des trois parasites les plus répandus (*falciparum*, *vivax*, *malariae*) après examen morphologique minutieux du sang. Infecter à l'aide de ces souches des anophèles neufs, indemnes de toute infection, pour éviter les causes d'erreur. Se servir à cet effet des espèces d'anophèles les plus favorables au développement des gamètes de chaque variété de *plasmodium*. (*L'anophelis maculipennis*, par exemple, s'infeste dans un pourcentage de 85 pour 100 des cas avec *plasmodium falciparum*, de 30 pour 100 pour *vivax* et seulement de trois à cinq pour *plasmodium malariae*). Conserver ces moustiques au laboratoire le plus longtemps possible, de façon à faire vieillir les sporozoïtes qui les infestent. Le vieillissement est destiné à atténuer la virulence des parasites.

La longévité des sporozoïtes au laboratoire selon BRUCE MAYNE qui a expérimenté en Floride en 1922 avec anophèles *punctipennis*, est d'environ 95 jours pour *plasmodium falciparum*, et 105 jours pour *plasmodium vivax*.

On inoculerait ensuite un mélange de sporozoïtes vieilliss de *falciparum*, *vivax* et *malariae* sous la peau des sujets, soit en se servant des moustiques eux-mêmes, soit en faisant un broyat de leurs glandes salivaires.

On pourrait encore, pour éviter les risques d'un éventuel retour des sporozoïtes à la virulence, étant

donné qu'on ne possède pas d'animaux de laboratoire susceptibles de permettre un contrôle, faire conjointement à la vaccination de toutes petites doses de quinine.

Certes, les modalités opératoires seraient ici nombreuses à rechercher et on tâtonnerait fatalement au début ; mais il n'est pas impossible qu'on arrive à mettre au point une technique suffisante pour donner les garanties que nous cherchons. Ce faisant, on aurait un vaccin prémunisant triple, rappelant, de loin il est vrai, le T.^h A. B. Nous pensons que ce vaccin serait susceptible de déclencher chez un individu neuf une infection latente d'emblée qui lui permettrait de résister, le cas échéant, à une infection naturelle venant de chacun des parasites pris isolément ou en groupe ; et même s'il venait à la contracter elle serait légère et sans gravité.

Naturellement un tel vaccin n'empêcherait nullement l'emploi des mesures prophylactiques d'ordre général mises en œuvre dans la lutte contre le paludisme. Il tendrait seulement à substituer son action à celle de la quinisation préventive. Il s'adresserait uniquement à ceux qui, pour une raison ou pour une autre, sont obligés de vivre dans un pays à endémie palustre.

Il est bien entendu que nous envisageons ces choses d'un point de vue purement hypothétique, mais qui nous paraît néanmoins vraisemblable, ou tout au moins digne d'intéresser des chercheurs plus compétents que nous.

I. SÉROTHÉRAPIE.

Parallèlement à cette vaccination on pourrait encore envisager, à la lumière de ce que nous révèle la malariathérapie et en particulier les travaux de HORN et KAUDERS, la possibilité d'une sérothérapie dans le paludisme.

On peut nous objecter immédiatement que si le paludisme est une maladie à prémunition dans laquelle les réactions de défense de l'organisme sont dues au fait même de l'infection et cessent avec elle, il n'y a pas de place pour une sérothérapie.

1. — Mais la question semble plus complexe qu'on ne le croit. Sans doute, la présence des parasites dans l'organisme entretient chez celui-ci un état constant d'alarme qui fait que cet organisme ne sera pas pris au dépourvu lors d'une nouvelle attaque de ces mêmes parasites venus du dehors. Cependant faut-il croire que cet état de défense disparaisse du jour au lendemain ? Nous ne le pensons pas. Il doit persister un certain temps fut-il très court. *C'est en tous cas ce que nous montre la malariathérapie.*

2. — Par ailleurs, quel est le substratum de cette prémunition, sur quoi repose-t-elle ? Cette question est fort controversée et n'est pas encore éclaircie. Certains auteurs avec TALIAFERO au Brésil, pensent que l'immunité dans le paludisme repose sur des réactions tissulaires. Des auteurs Roumains MOLDOVSKAYA, KRITCHEWSKAYA, EINHORN et SOUKHAVA, étudiant le paludisme expérimental des chardonnerets (car-

duelis-carduelis), pensent comme lui. D'après eux, ce serait surtout le système réticulo-endothélial qui interviendrait dans la lutte contre les parasites et ils auraient trouvé des manifestations typiques de cette activité en particulier dans le foie, la rate et la moelle osseuse.

3. — Quoiqu'il en soit, le sérum des paludéens contient des anticorps, sur la nature desquels on n'est pas encore fixé, mais qui néanmoins se montrent assez actifs pour enrayer une surinfection. Nous avons même discuté précédemment de la possibilité d'une *immunité vraie* chez les impaludés.

4. — Pourquoi dans ces conditions ne pas songer à l'utiliser comme moyen thérapeutique dans certains cas, car dans la pratique courante, la chimiothérapie se montre plus maniable et suffisamment efficace. Mais dans quelques cas de paludisme grave, et en particulier au cours d'accès pernicieux, ne pourrait-on pas utiliser un essai de sérothérapie conjointement à l'administration habituelle des composés chimiques antimalariques ?

Il nous semble, bien que nous soyons toujours, répétons-le, dans le domaine de l'hypothèse, que la chose mériterait qu'on s'en occupe.

Voilà donc quelques idées, qui nous ont été suggérées par une pratique quotidienne de la malaria-thérapie dans le service de psychiatrie de Villejuif où MM. Pierre PAYET, diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale de Paris, et Paul ABELY, Médecin des

Hôpitaux psychiâtriques de la Seine, poursuivent ces recherches, et par la lecture de nombreuses revues médicales traitant du paludisme. Nous les avons exposées sans idées préconçues avec l'espoir modeste d'intéresser ceux qui, mieux qualifiés que nous, s'occupent de cette passionnante question.

CONCLUSIONS

La pratique de la malariathérapie constitue une véritable expérimentation humaine du paludisme et permet d'établir des constatations et des comparaisons utiles à l'étude du paludisme anophélien.

1° Les contre-indications de la malariathérapie, c'est-à-dire ses complications prévisibles sont, à peu de chose près, celles signalées par tous les auteurs compétents dans le paludisme anophélien.

On peut les classer en :

A) Complications précoces. Ce sont celles qui présentent les réactions rénales.

B) Complications qui apparaissent au milieu du traitement après le quatrième ou cinquième accès.

Elles concernent les hypertendus et tout particulièrement les sujets porteurs de lésions cardiaques valvulaires surtout mitrales secondairement les insuffisants hépatiques.

C) Complications tardives. Parmi celles-ci la tuberculose constitue la contre-indication majeure.

Le paludisme expérimental donne un violent coup de fouet à une bacillose cliniquement considérée comme guérie.

Seule cette dernière complication est rarement signalée par les auteurs qui étudient le paludisme anophélien.

Il semble scientifiquement précieux de retrouver dans une infection dont on connaît la date précise du début, le temps d'inoculation, qu'on peut très facilement diriger et arrêter, tout l'ensemble clinique décrit dans l'infection due à l'anophèle. Il est aussi curieux de noter que dans un temps très court, une évolution brève et limitée produit, à peu de choses près, les mêmes complications.

On a prétendu que le paludisme expérimental est plus grave, plus brutal dans ses manifestations immédiates que le paludisme anophélien. Cette affirmation nous paraît inexacte.

II° Si l'on aborde, au travers de la malariathérapie, les notions d'immunité et de prémunition, il apparaît que dans le paludisme expérimental humain se crée un véritable état d'immunité vis-à-vis de la souche identique, cela durant une période de dix-huit à vingt-quatre mois.

III° A la faveur de ces constatations nous envisageons avec toute la prudence nécessaire l'hypothèse d'une vaccination contre le paludisme et surtout d'une sérothérapie curative possible dans certains cas, en particulier au cours des accès perniciox, sérothérapie conjointe à l'administration habituelle des composés chimiques antimalariques.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BAUDOUIN.

Vu : le Président de thèse,
TANON.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris*

CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- A.-E. WRIGHT. — Nouveaux principes d'immunisation appliqués à la thérapeutique vaccinnante. (*Annales de l'Institut Pasteur*, Fév. 1923).
- C. P. WALDOR et C. A. BORDO. — Les nefropatias en las paludicos. (*Bol. Inst. de clin. quir.*, 1926).
- R. IANDULA. — Néfrites sabaduga en un paludismo tipo terniano : tratamiento — evolucion (*Boletin Inst. de Clin. Quir.*, 11-1926).
- MANSON-BAHR et MAYBURY. — Association of quartan malaria with néphritis. (*Transact. R. Soc. Trop. Méd. et Hyg.*, 1927).
- PLEHN. — Die Behandlung der progressiver Paralyse nut malaria tropica. (*Med. Klin.*, XXIII, 1927).
- HORN et KAUDERS. — Zur neue méthode der abgeschwächten malaria behandlung. (*Wien Klin. Woch.*, XLI, 1928).
- L. PATERNE. — Le nefropatie nelle malaria. (*Riv. di Malariol.*, 1929).
- GOUVERITCH. — Malaria, néphrosis. (*Wrach. Gaz.*, Mars 1928).
- CROLDIE. — Notes in association of malaria with nephrites. (*Tr. Roy. Soc. Trop. Méd. et Hyg.*, Mars 1930).
- CIUCA BALLIF et VIERU. — Immunité dans le paludisme expérimental par inoculation du sang virulent. (*Congrès International du paludisme, Alger*, 1930).

BENHAMOU et A. LEVI-VALENSI. — L'azotémie dans le paludisme. (*Congrès d'Alger*, 1930).

RODOLPHE D'ENGEL. — Sur la néphrite du paludisme. (*Congrès d'Alger*, 1930).

M. K. SURGER. — Réactions rénales et néphrites malariques observées aux Indes Orientales néerlandaises. (*Congrès d'Alger*, 1930).

MM. BENHAMOU, R. MARCHIONI, ASSAN et SURMELY. — Nouvelles recherches sur le cœur des paludéens. (*Congrès d'Alger*, 1930).

E. TAMALET. — Paludisme et lithiase biliaire. (*Congrès d'Alger*, 1930).

VIALATTE et REMONT. — Paludisme viscéral, prémunition et réactions de floculation d'Henry. (*Société de Pathologie exotique*, juin 1930).

LORANDO. — Néphrite et dégénérescence amyloïde d'origine palustre. (*Société de pathologie exotique*, juin 1930).

SURBECK. — Au sujet de la néphrite paludique. (*Schweiz. Méd. Woch.*, 1932).

P. MOLLARET. — Sur les phénomènes d'extinction spontanée des accès dans le paludisme thérapeutique. Sa transmission en série à la deuxième génération de sujets inoculés. (*Société de biologie*, mai 1933).

CIUCA BALLIF et VIERU. — Contribution à l'étude de l'infection paludéenne, intentionnellement provoquée par inoculation de sang virulent de tierce bénigne, de fièvre quarte et de Laveriana. (*Société de pathologie exotique*, Fév. 1933).

Edm. et Et. SERGENT et CATANEI. — Un type de maladie à prémunition. Le paludisme des passereaux à *Plasmodium relictum*. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1934) tome II).

SICAULT. — Immunité et paludisme. (*Congrès de l'association Française pour l'avancement des Sciences*, Rabat, 1934).

MAURIAC et BROUSTET. — Effondrement de la pression artérielle chez un grand hypertendu atteint d'accès palustres. (*Société de Médecine de Bordeaux*, Fév. 1934).

LEROY et MEDAKOVICHT. — Paralysie générale et malarithérapie. 1931.

BRUMPT. — Parasitologie. 1936.

MOLDOWSKAYA, KRITCHEWSKAYA, EINHORN et SOUKHOVA. — Sur les réactions des tissus dans le paludisme expérimental des chardonnerets. (*Annales de l'Institut Pasteur*, Tome II, 1937).

LOUBEYRE. — Erythème noueux chez un tuberculeux pulmonaire paludéen. (*Société d'études scientifiques sur la Tuberculose*, mai 1938).

MATTEI DUMON et LAVAL. — Quelques particularités cliniques de six observations de cirrhoses éthylico-palustres. (*Comité médical des Bouches-du-Rhône*, juin 1938).

DESNOS et P. ABELY. — Le syndrome rénal d'origine paludéenne. (*Revue de Médecine et d'Hygiène tropicales*, 1938).

BADENSKI, IONESCO, TERITEANO. — La réaction de Henry dans l'infection paludéenne expérimentale. (*Académie de Médecine de Roumanie*, 1938).

FARINAUD. — Le Paludisme à Poulou-Condor. (*Annales de l'Institut Pasteur*, Tome I, 1939).